



TITLE:

〔第1篇〕 SOM 単独及び他剤併用  
投与時の血中制菌力の消長(結核化  
学療法剤としてのオルトアミノフ  
ェノール・メタンスルホン酸ソー  
ダ (SOM) に関する生体実験)

AUTHOR(S):

久世, 文幸

---

CITATION:

久世, 文幸. 〔第1篇〕 SOM 単独及び他剤併用投与時の血中制菌力の消長(結核化学療法剤としてのオルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (SOM) に関する生体実験). 京都大学結核研究所紀要 1964, 13(1): 60-68

ISSUE DATE:

1964-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51855>

RIGHT:

# 結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・ メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する生体実験

〔第1篇〕 SOM 単独及び他剤併用投与時の血中制菌力の消長

京都大学結核研究所内科学第1 (教授 内藤 益一)

副 手 久 世 文 幸

(昭和39年8月3日受付)

## 第1章 緒 言

結核化学療法剤としては、現在 streptomycin (SM), p-aminosalicylic acid (PAS), isonicotinic acid hydrazide (INH), kanamycin (KM), viomycin (VM), cycloserine (CS), ethionamide (1314TH) の他数種のものが広く使用され、結核の治療に大きな役割を果たしつつあることは衆知の事実である。しかし一方、これらの化学療法剤を使用するに当たって適切な治療方式が採られなかった場合、即ち初回治療の失敗例とか、又、極めて重症な肺結核患者では、上記結核化学療法剤の多くを使用せるにもかかわらず喀痰中結核菌の陰性化を達成し得ず、上記薬剤に耐性のある結核菌を喀出するに至り、又、これら耐性菌に感染した初回耐性肺結核患者が年々増加の傾向をたどる<sup>1,2)</sup> という憂慮すべき事態を引き起している。

これらの事態に対処する為、著者の研究室でも初回治療の強化<sup>3,4)</sup> と共に再治療の強化<sup>5,6,7,8)</sup> を目指して種々の基礎的並びに臨床的研究を推めている。

現在再化学療法に使用出来る薬剤としては、大体、KM, CS および TH があげられるが、KM の性能は SM を越すものでなく、CS は PAS に及ばず、TH は INH と比肩すべくもない。然も対象となる患者は SM, PAS, INH を使い果して、尚成功しなかった、言わば難治の古強者である。だから KM, CS, TH の3者併用を以てしては勝ち得ないのが寧ろ当然と考えねば

ならないのである。其処で再化学療法術式は KM, CS, TH よりもはるかに強力なものでなくてはならないと、著者は思う。其がためには従来の薬剤よりもすぐれた性能をもつ新物質の出現が望ましいのは言うまでもないが、性能の低いものでも併用補助剤として幾分の役目を果た得ることは、既にサルファ剤や PZA や CS にて一般の知る所となっているから、左様な低い性能のものでも数多く現れることが望ましいと思考する。

さて、約20年前、金沢医科大学結核研究所の岡本<sup>9~22)</sup>等によって発見されたオルトアミノフェノール(以下 OM)が試験管内に於て強い抗結核菌作用を示したにもかかわらず、一般に広く使われるに至らなかったのは主として副作用(主に胃障害)がかなり強く、又、臨床的にも最初期待されたほどの効果をあげ得なかったことによるものではあったが、一面 SM, PAS, INH 等のすぐれた抗結核薬が相次いで出現した事に被われて忘れ去られたと言う事情も考えられる。

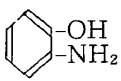
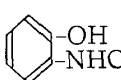
然し再化学療法剤の貧困は内藤をして OM の再吟味を企図させるに至った。そして著者等のオルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ(以下 SOM)の検索がすすめられたのである。

SOM の試験管内実験成績については当研究室の田中<sup>23~25)</sup>が報告しているが、SOM は水によく溶け、10%血清加 Kirchner 培地では 3.13  $\gamma$ /cc, 時に 6.25  $\gamma$ /cc の MIC を示し、OM に比べてかなり阻止力が劣るとは云え高濃度血清含

有 Kirchner 培地では OM とほぼ等しい阻止力を示すこと、又殺菌効果が勝れていること等の諸点を強調している。著者はこれら試験管内実験の成績からみて、SOM を生体実験的に更に検討を進める必要を認め以下に報告するような種々の実験を試みた。

本篇では、SOM 単独及び他剤との併用投与時の血中制菌力持続時間の消長を、志保田の方法<sup>26,27)</sup>により家兎及び健常人を用いて検討した。なお表1は SOM と OM の化学構造、分子量比、MIC 等を示したものである。

表 1

	化 学 構 造	分子量比	MIC ( $\gamma$ /cc)
OM		1.00	0.625
			0.625
			1.25
			1.25
SOM		2.06	3.13
			3.13
			6.25
			6.25
			3.13

## 第 2 章 実験材料及び実験方法

### 1) 実験材料

#### a) 結核菌浮游液

Dubos の Tween-albumin 培地に約10日間培養した人型結核菌 H37Rv株の培養菌液(約4.0mg/cc)を滅菌生理的食塩水で10倍に希釈しこれを実験に供した。

#### b) 使用培地

Kirchner 培地原液の蒸留水の量のみを変えた 3 種の基本培地、即ち10倍濃厚 Kirchner 培地原液、2 倍濃厚 Kirchner 培地原液及び Kirchner 培地原液を調製し、100°C、30分間、24時間毎に 3 回に亘って Koch の蒸気滅菌釜で間歇的蒸気滅菌を行ない、孵卵器中で 48時間雑菌試験を行った後、後述する如き術式により血清を加えて 90%、50%、10%血清加 Kirchner 培地を作製し実験に供した。

10倍濃厚 Kirchner 培地原液の組成は表2に示した如くである。之を夫々 5 倍及び10倍に滅菌蒸留水で希釈して、2 倍濃厚 Kirchner 培地及び Kirchner 培地原液を作製し夫々実験に供した。

#### C) 対象生体

体重 3kg 前後の健常家兎及び 健常成人について実

表 2 10倍濃厚 Kirchner 培地原液の組成

disodium phosphate	3.0g
monopotassium phosphate	4.0g
magnesium sulphate	0.6g
sodium citrate	2.5g
asparagine	5.0g
glycerol	20 cc
aq. dest.	100 cc
pH 6.2~6.4	

験を行った。

### 2) 実験方法

#### a) 投与方法

家兎では、早朝空腹時に 1 回薬剤投与を行い、実験終了迄食飼を与えなかった。経口投与剤は水溶液又は懸濁液として 4 号又は 5 号のネラトンカテーテルを胃内に挿入して注射器により送入投与した。又、注射剤は大腿皮下又は耳静脈内に注射した。人体では朝食を与えず内服投与し、上記の方法に準じた。SOM は、人体投与には 1 錠 250mg 含有の錠剤を用い、家兎には SOM 純末の水溶液を用いた。

#### b) 採血並びに血清分離方法

採血は、薬剤投与前と投与後の所定の時間に行った。家兎では耳静脈より、人体では肘静脈より無菌的に約 5cc の血液をガラスキャップ付遠沈管内に採取し、24 時間静置後 3000r.p.m. にて約20分間遠沈し、分離せる血清を実験に供した。

#### C) 実験術式

3 列に並べた滅菌小試験管に、先に分離した血清を採取時間毎に夫々 0.1cc、0.5cc、0.9cc とり、その上に先に述べた基本培地、即ち Kirchner 培地原液 0.9 cc、2 倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.5cc、10倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.1cc の順に加え、各試験管いずれも 1.0cc とする。

次で、これに予め調整した結核菌浮游液を各 1 滴(約0.02mg) 宛滴下し、ガラスキャップを施し、孵卵器中に納め、3 週間培養後、菌の発育状態を判定した。尚、対照として薬剤投与前の血清についても同様の操作を行った。この術式を表示すれば表3の如くである。

#### d) 成績判定

原則として判定は培養 3 週後に行った。成績判定に際しては、対照として薬剤投与前の血清を加えた培地と比較しつつ各試験管内に於ける菌発育状態を観察した。判定基準は表4に示す如くである。これは試験管内に於ける菌発育を肉眼的に観察した結果を示したも

表 3 術 式

培地血清濃度	血 清 量	使 用 原 液 及 び 量	計	菌 浮 游 液
90%	0.9cc	10倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.1cc	1.0cc	1 滴
50%	0.5cc	2 倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.5cc	1.0cc	1 滴
10%	0.1cc	Kirchner 培地原液 0.9cc	1.0cc	1 滴

のである。尚判定(一)をもって完全阻止とし、対照より弱い発育のものを不完全阻止とした。

表 4 判 定 規 準

(一)	菌発育を全く認めないもの
(+)	管底にのみ菌発育を認めたもの
(H)	液面迄菌膜の発育を認めたもの
(H+)	其の上管壁に迄増殖進展したもの

### 第3章 実 験 成 績

#### 1. OM と SOM の単独経口投与時の血中制菌力の比較

健常家兎4匹を用いて OM 50mg/kg 単独経口投与と、分子量比から換算した SOM の相当

量 100mg/kg 単独経口投与との血中制菌力持続時間を比較検討した。

成績は一括して表5に示したが、OM 50mg/kg 単独経口投与では、No. 3 の家兎で90%血清加 Kirchner培地のみに1時間の不完全阻止を認めたのみで他はいずれも制菌効果を示さなかったのに反し、SOM 100mg/kg 単独経口投与では、90%血清加 Kirchner 培地で平均1.75時間、50%血清加 Kirchner 培地で平均1.5時間、又10%血清加 Kirchner 培地では0.25時間(いずれも完全阻止時間)の血中制菌力持続時間を示した。この各血清濃度の平均血中制菌力持続時間は一括して図1に示した。

表 5 実 験 成 績

投 与 薬 剤	投 与 量 (方 法)	家 兎 番 号	血 清 加 Kirchner 培 地		
			90%	50%	10%
OM	50mg/kg(経口)	1	0	0	0
		2	0	0	0
		3	0 (1)	0	0
		4	0	0	0
SOM	100mg/kg(経口)	1	0 (4)	0 (1)	0
		2	3 (4)	2 (3)	1 (2)
		3	2 (3)	2 (3)	0 (3)
		4	2 (3)	2 (3)	0 (2)

注：表中の数字は、薬剤投与後の血清中での菌発育完全阻止を認めることが出来た時間を表わし、( )内の数字は、不完全阻止を認めることの出来た時間を表わしたものである。以下各表おなじ

図 1 平 均 血 中 制 菌 力 持 続 時 間

血中制菌力持続時間		1	2	3	4 時 間
血 清 濃 度	90%	OM (0) //////////////////////////////////// SOM (1.75)			
	50%	OM (0) //////////////////////////////////// SOM (1.5)			
10%	10%	OM (0) //// SOM (0.25)			

( ) 内は平均血中制菌力持続時間

なお、家兎番号が等しいのは同一家兎である。又、採血は、投与前、投与後1時間、2時間、3時間、4時間の5回行った。

## 2. SOM の単独経口投与時と単独静脈内投与時の血中制菌力の比較

健康家兎6匹を用いて、SOM 単独投与時の血中制菌力の消長を、経口投与と耳静脈内投与とで比較検討した。投与量はいずれも100mg/kgとし、耳静脈内投与では100mg/ccのSOM水溶液をKochの蒸気滅菌釜で間歇的蒸気滅菌を行ったものを用いた。

採血は投与前、投与後1時間、2時間、3時間、4時間の5回行った。個々の家兎の成績は表6に、両投与法の各血清濃度別の平均血中制菌力持続時間は図2に示した。なおNo.6の家兎は経口投与の実験中に事故死したものである。

図2に示す様に、SOM 静注投与では、90%血清加Kirchner培地で1.7時間、50%血清加Kirchner培地で1.2時間、10%血清加Kirchner培地で1.0時間の平均血中制菌力持続時間を示し、SOM 経口投与では、90%血清加Kirchner培地では1.8時間、50%血清加Kirchner培地で1.0時間、10%血清加Kirchner培地で0.2時間を示した。静注投与の方が50%と10%の両血清加Kirchner培地に於てわづかに血中制菌力持続時間が長かったが著明な差ではなかった。

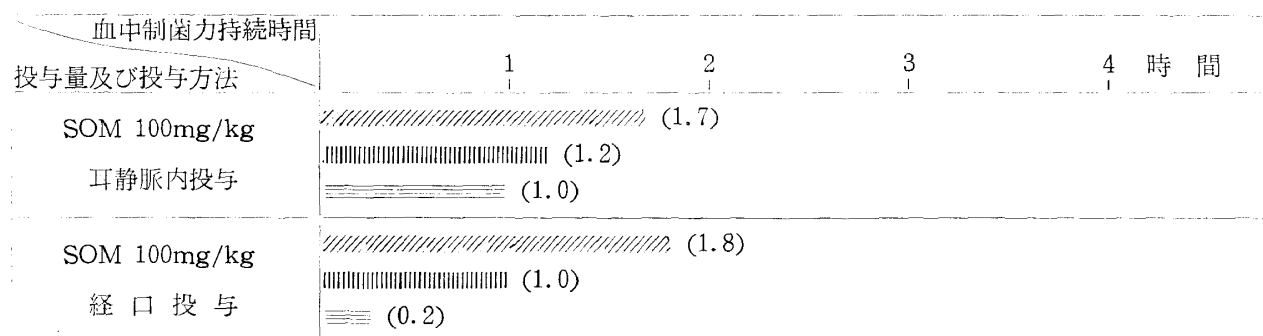
## 3. SOM と他剤との併用投与時の血中制菌力持続時間

新結核化学療法剤の最も重要な使用目的は、緒言にも述べた様に、SM, PAS INH 等の所謂一次抗結核薬に耐性を持つ結核患者の治療である。従って、SOM と併用投与する抗結核

表 6 実 験 成 績

投与量及び投与方法	家兎番号	血 清 加 Kirchner 培 地		
		90%	50%	10%
SOM 100mg/kg 耳静脈内投与	1	2	1 (2)	1
	2	1 (3)	1 (3)	1 (2)
	3	1 (3)	1	1
	4	3	2 (3)	1 (2)
	5	2 (3)	1 (3)	1
	6	1	1	1
SOM 100mg/kg 経口投与	1	2 (3)	1 (3)	0 (1)
	2	1	1 (3)	1 (3)
	3	3	2 (3)	0
	4	2	1	0 (1)
	5	1	0 (1)	0 (1)

図 2 平均血中制菌力持続時間



//// 90%    |||| 50%    == 10% 各血清加 Kirchner 培地  
( ) 内は平均血中制菌力持続時間

薬として、今回は所謂二次抗結核薬である、KM と CS とを取り上げた。

即ち、KM・SOM 2者併用方式、CS・SOM 2者併用方式及び KM・CS・SOM 3者併用方式の3つの投与方式について、これを血中制菌力の面から SOM の併用効果を検討するために、次の3つの組合せで血中制菌力持続時間の比較を行った。

- (1) KM 単独投与と KM・SOM 2者併用投与
- (2) CS 単独投与と CS・SOM 2者併用投与
- (3) KM・CS 2者併用投与と KM・CS・SOM 3者併用投与

上の組合せのそれぞれを、同一家兎4匹づつを用いて比較検討した。採血時間は(2)の組合せでは投与前、投与後1時間、2時間、3時間及び4時間に行い、(1)及び(3)の組合せでは投与前、投与後4時間、5時間、6時間、7時間及び8時間に行った。なお投与量は夫々 KM 40mg/kg, CS 10mg/kg, SOM100mg/kgである。

### (1) KM 単独投与と KM・SOM 2者併用投与との比較

個々の家兎の成績は表7に、平均血中制菌力持続時間は図3に示した。KM 単独投与に比べて、KM・SOM 2者併用投与はごく軽度ではあるが血中制菌力持続時間の延長を示した。平均血中制菌力持続時間で比較すると、90%血清加 Kirchner 培地で KM 単独が 5.25時間、KM・SOM 2者併用が6.25時間、50%血清加 Kirchner 培地では、KM 単独が 4.25時間、KM・SOM 2者併用が 4.5時間、10%血清加 Kirchner 培地では、KM が 4.0時間、KM・SOM 2者併用が 4.5時間であった。

### (2) CS 単独投与と CS・SOM 2者併用投与との比較

個々の家兎の成績は表8に、平均血中制菌力持続時間は図4に示した。CS に SOM を併用すると、CS 単独投与に比べて、いずれの血清濃度でも、1時間以上の血中制菌力持続時間の

表 7 実 験 成 績

投 与 薬 剤	投 与 量 及び投与方法	家 兎 番 号	血 清 加 Kirchner 培 地		
			90%	50%	10%
KM	40mg/kg 皮下注射	1	5 (7)	5 (7)	4 (5)
		2	6 (8)	4 (6)	4 (5)
		3	5 (6)	4 (6)	4 (6)
		4	5 (6)	4 (6)	4 (5)
KM + SOM	40mg/kg 皮下注射 + 100mg/kg 経 口	1	6 (7)	5 (7)	5 (6)
		2	6 (7)	4 (5)	4 (5)
		3	6 (7)	4 (5)	4 (5)
		4	7 (8)	5 (6)	5 (6)

図 3 平 均 血 中 制 菌 力 持 続 時 間

血中制菌力持続時間 血清濃度	1	2	3	4	5	6	7 時間
90%	KM (5.25) KM+SOM (6.25)						
50%	KM (4.25) KM+SOM (4.5)						
10%	KM (4.0) KM+SOM (4.5)						

( ) 内は平均血中制菌力持続時間。

表 8 実 験 成 績

投 与 薬 剤	投 与 量 及び投与 方法	家 兎 番 号	血 清 加 Kirchner 培 地		
			90%	50%	10%
CS	10mg/kg 経口	1	2	1 (2)	0 (2)
		2	2 (4)	1 (3)	0 (2)
		3	1 (2)	0 (2)	0 (1)
		4	1 (3)	0 (2)	0
CS + SOM	10mg/kg 経口 + 100mg/kg 経口	1	4	3 (4)	3
		2	3 (4)	3 (4)	2 (3)
		3	2 (4)	0 (2)	0 (2)
		4	2 (4)	1 (3)	1

図 4 平均血中制菌力持続時間

血中制菌力持続 時間	1	2	3	4	5	6 時 間
90%	<div> <div>///////// CS (1.5)</div> <div>===== CS+SOM (2.75)</div> </div>					
50%	<div> <div>////// CS (0.5)</div> <div>===== CS+SOM (1.75)</div> </div>					
10%	<div> <div>CS (0)</div> <div>===== CS+SOM (1.5)</div> </div>					

( ) 内は平均血中制菌力持続時間

延長を認めた。即ち平均血中制菌力持続時間で比較すると、90%血清加 Kirchner 培地では、CS 単独は1.5時間、CS・SOM 2者併用は2.75時間、50%血清加 Kirchner 培地では CS が0.5時間、CS・SOM 2者併用は 1.75時間、又、10%血清加Kirchner 培地では、CS 単独には血中制菌力

が認められなかったに反し、CS・SOM 2者併用には 1.5時間の血中制菌力持続時間を認めた。

(3) KM・CS 2者併用投与と KM・CS・SOM 3者併用投与との比較

個々の家兎の成績は表 9 に、平均血中制菌力持続時間は図 5 に示した。この成績では、SOM

表 9 実 験 成 績

投 与 薬 剤	投 与 量 及び投与 方法	家 兎 番 号	血 清 加 Kirchner 培 地		
			90%	50%	10%
KM + CS	40mg/kg 皮下注射 + 10mg/kg 経口	1	5 (7)	5	5
		2	5 (7)	4 (5)	4 (5)
		3	5 (7)	5	5
		4	5 (7)	5 (7)	5 (6)
KM + CS + SOM	40mg/kg 皮下注射 + 10mg/kg 経口 + 100mg/kg 経口	1	5 (7)	5 (7)	5
		2	5 (6)	5 (6)	5 (6)
		3	7	7	5 (6)
		4	7	5 (6)	5

図 5 平均血中制菌力持続時間

血中制菌力持続時間 血清濃度	1	2	3	4	5	6	7 時間
90%	KM+CS (5.0)						
	KM+CS+SOM(6.0)						
50%	KM+CS (4.75)						
	KM+CS+SOM(5.5)						
10%	KM+CS (4.75)						
	KM+CS+SOM(5.0)						

( ) 内は平均血中制菌力持続時間

の併用効果は軽度にもみられるにすぎない。

平均血中制菌力持続時間でみると、90%血清加 Kirchner 培地で、KM・CS 2 者併用が5.0時間、KM・CS・SOM 3 者併用が 6.0時間、50%血清加 Kirchner 培地では、KM・CS 2 者併用が4.75時間、KM・CS・SOM 3 者併用が 5.5時間、又、10%血清加 Kirchner 培地では、KM・CS 2 者併用が4.75時間、KM・CS・SOM 3 者併用が 5.0時間であった。

#### 4. SOM 投与時の人血中制菌力持続時間

健康人 5 人を対象として、SOM 4.0g 単独内服、CS 0.5g 単独内服及び CS 0.5g+SOM 4.0g 併用内服の 3 つの方式の血中制菌力持続時間を比較検討し、更に他の健康人 4 人で INH2mg/kg 単独内服及び INH2mg/kg+SOM 4.0g 併用内服の 2 つの方式の血中制菌力持続時間を比較検討した。

実験成績は一括して表10及び図 6 に示した。

表 10 実 験 成 績

投 与 薬 剤 及 び 投 与 量	症 例 番 号	血 清 加 Kirchner 培 地		
		90%	50%	10%
SOM 4.0g	1	1.0	1.0	0
	2	1.0	1.0	0
	3	1.0	0 (1.0)	0
	4	1.0	0 (1.0)	0
	5	1.0	0	0
CS 0.5g	1	3.0	1.0	1.0
	2	3.0	1.0	1.0
	4	3.0	1.0	0
CS 0.5g + SOM 4.0g	1	5.0	3.0	1.0
	2	3.0	3.0	1.0
	4	3.0	3.0	0
INH 2mg/kg	6	5.0	3.0	3.0
	7	3.0(5.0)	3.0	1.0
	8	5.0	3.0	3.0
	9	3.0(5.0)	3.0	1.0
INH 2mg/kg + SOM 4.0g	6	5.0	5.0	5.0
	7	5.0	3.0	3.0
	8	5.0	5.0	3.0
	9	5.0	5.0	5.0



図 6 平均血中制菌力持続時間

血中制菌力持続 時間 投与薬剤及び 投与量	時 間				
	1	2	3	4	5
SOM 4.0g	//// (1.0)      (0.4) (0)				
CS 0.5g	//// (3.0)      (1.0) == (0.7)				
CS 0.5g + SOM 4.0	//// (3.7)      (3.0) == (0.7)				
INH 2mg/kg	//// (4.0)      (3.0) == (2.0)				
INH 2mg/kg + SOM 4.0g	//// (5.0)      (4.5) == (4.0)				

//// 90%    |||| 50%    == 10% 各血清加 Kirchner 培地  
( ) 内は平均血中制菌力持続時間

90%血清加 Kirchner 培地では、SOM4.0g 単独では1.0時間、又、CS 0.5g 単独では 3.0時間であるが、CS 0.5g+SOM 4.0g 併用では 3.7時間と、人体に於ても CS と SOM との併用による血中制菌力持続時間の延長が認められた。この傾向は50%血清加 Kirchner 培地の場合に更に著明で、SOM4.0g 単独では0.4時間、CS0.5g 単独では1.0時間であるが、CS 0.5g+SOM 4.0g 併用では3.0時間に延長している。

INH2mg/kg 単独と INH 2mg/kg+SOM 4.0g 併用の比較でも、明らかに後者の血中制菌力持続時間が長く、90%血清加 Kirchner 培地に於て、INH2mg/Kg 単独が 4.0時間、INH2mg/kg+SOM4.0g 併用が5.0時間、50%血清加Kirchner 培地では、INH2mg/kg 単独が 3.0時間、INH 2mg/kg+SOM4.0g 併用が4.5時間であり、10%血清加 Kirchner 培地でも INH2mg/kg 単独が 2.0時間に対して INH 2mg/kg+SOM 4.0g 併用が4.0時間と延長している。

SOM 単独投与については、別に他の健常人 3人で投与量を 5.0g に増して再検討したが、これによると、平均血中制菌力持続時間は、90%血清加 Kirchner 培地で 1.3時間、50%血清加

Kirchner培地で1.0時間、又、10%血清加 Kirchner 培地で0.7時間を示した。

#### 第 4 章 総括並びに考按

著者は健常家兎並びに健常成人を対象として、SOM 単独投与時及び他種抗結核薬との併用投与時に於ける血中制菌力について詳細に検討した。

先づ SOM 単独投与時の成績について要約すると、投与量 100mg/kg (人体では 1 人約5.0g) で90%血清加 Kirchner 培地の場合、家兎では約 2 時間、健常人では約 1 時間30分の血中制菌力持続時間を示し、又、家兎の場合、耳静脈投与でも90%血清加 Kirchner 培地では、経口投与の場合と殆ど変らない血中制菌力持続時間を示すことが明らかになった。SOM の腸管に於ける吸収、更に血中への移行がかなり優秀であることを示唆する成績である。なお同時に検討した OM 50mg/kgの経口投与では投与後 1 時間目の血中にも制菌力を認めることが出来なかった。

SOM と他種抗結核薬との併用投与については、家兎では、KM・SOM 2 者併用投与、CS・SOM 2 者併用投与及び KM・CS・SOM 3 者併用

投与の3つの場合について検討し、夫々を KM 単独投与、CS 単独投与及び KM・CS 2者併用投与と比較して、SOM の併用効果が血中制菌力持続の上にかに示されるかを検討した。このうち、CS・SOM 2者併用投与では、CS 単独投与に比していずれの血清濃度でも血中制菌力持続時間は1時間以上延長しており、SOM の併用効果は明らかに認められたが、他の KM を含む併用投与では、KM 自体の血中制菌力持続時間が長い故もあって、SOM の併用効果は著明なものではなかった。CS・SOM 2者併用投与は健常人に於ける成績でも、CS 単独投与時よりは優れていたが、家兎の成績に於ける程この傾向は明瞭ではなかった。

その他、健常人についての検討では、SOM を併用することにより INH の血中制菌力持続時間をかなり延長することが明らかになった。

SOM 単独投与によって、比較的短時間ではあるが、家兎、健常人共に明らかに血中制菌力の持続を証明したことは、SOM が抗結核薬として用いられる可能性をかなり高めたと思われる。

又、SOM と他の2、3の抗結核薬との併用投与によって、有効血中濃度持続時間の延長を証明したことは、SOM とこれら他剤との併用治療方式を動物を用いた治療実験でも、又、臨床的にも一応検討してみる価値があることを示している。

## 第5章 結 論

健常家兎及び健常人を対象として、SOM の単独投与時及び SOM と他種抗結核薬との併用投与時の血中制菌力の消長を検討した結果、次の結論を得た。

1) SOM 単独経口投与では、家兎、健常人共に 100mg/kg の投与量で、投与後1時間及至2時間程度の血中制菌力持続時間を示した。又、家兎を対象として SOM の静脈内投与も行ったが、経口投与とほぼ同じ成績を得た。

2) SOM と他種抗結核薬との併用投与では、家兎に於て、CS・SOM 2者併用投与が CS 単独投与に比して血中制菌力持続時間がかなり延長

し、又、KM・SOM 2者併用投与、KM・CS・SOM 3者併用投与の2方式に於ても、夫々 KM 単独、KM・CS 2者併用に比べて、わづかではあるが血中制菌力持続時間の延長を認めた。

CS・SOM 2者併用投与の血中制菌力持続時間に及ぼす延長効果は健常人を対象とした実験でも証明された。又、SOM は INH と併用投与することにより、INH の血中制菌力持続時間を延長することが明らかになった。

欄筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたしますと共に、薬剤の合成を受け持たれた京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、並びに本研究に御協力下さいました住友化学工業株式会社の方々に深甚の謝意を捧げます。

## 文 献

- 1) 内藤他：京大結研紀要，9(2)：129，昭和36年
- 2) 内藤他：京大結研紀要，11(2)：38，昭和37年
- 3) 内藤：結核研究の進歩，30：15，昭和36年
- 4) 内藤：京大結研紀要，10(2)：33，昭和37年
- 5) 川合：京大結研紀要，8(1)増刊1号：78，昭和34年
- 6) 藤井：京大結研紀要，8(3)：128，昭和35年
- 7) M.Naito et al：Acta Tuberc. Jap.，12：34，1962
- 8) 内藤他：京大結研紀要，9(2)：136，昭和36年
- 9) 岡本他：金沢医大結研年報，2：93，1944
- 10) 高本：金沢医大結研年報，6：137，1948
- 11) 相良：金沢大学結研年報，8(上)：33，1949
- 12) 角谷：金沢大学結研年報，9(下)：188，1951
- 13) 角谷他：金沢大学結研年報，10(下)：213，1952
- 14) 角谷：金沢大学結研年報，10(下)：221，1952
- 15) 岡本：金沢大学結研年報，12(上)：3，1954
- 16) 出口他：金沢大学結研年報，12(上)：15，1954
- 17) 東野：金沢大学結研年報，8(下)：170，1950
- 18) 直江：金沢大学結研年報，11(上)：125，1953
- 19) 辻口：金沢大学結研年報，13(下)：73，1955
- 20) 高野他：金沢大学結研年報，13：165，1955
- 21) 小林他：金沢大学結研年報，14：113，1956
- 22) 小林他：金沢大学結研年報，14：199，1956
- 23) 田中：京大結研紀要，13(1)：13，昭和39年
- 24) 田中：京大結研紀要，13(1)：20，昭和39年
- 25) 田中：京大結研紀要，13(1)：35，昭和39年
- 26) 志保田：京大結研紀要，1(2)：135，昭和28年
- 27) 恒村：京大結研紀要，7(3)増刊第3号：338，昭和34年